

**Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form sowie ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Modifikationen von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate mit umfasst.

Der Wirkstoff (I) weist eine relativ schlechte Wasserlöslichkeit auf (ca. 7 mg/L). Dadurch können sich Schwierigkeiten bei der oralen Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte biologische Variabilität der Absorptionsrate ergeben.

Zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit sind in der Vergangenheit verschiedene Konzepte beschrieben worden:

So werden häufig Lösungen von Wirkstoffen angewendet, die beispielsweise in Weichgelatinekapseln abgefüllt werden können. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffes (I) in den für diesen Zweck geeigneten Lösungsmitteln ist diese Option im vorliegenden Fall aber nicht anwendbar, da in der notwendigen Dosisstärke Kapselgrößen resultieren würden, die nicht mehr schluckbar sind.

Ein alternatives Verfahren stellt die Amorphisierung des Wirkstoffes dar. Hierbei erweist sich sowohl die Lösungsmethode als problematisch, da der Wirkstoff (I) auch in pharmazeutisch akzeptablen Lösemitteln wie Ethanol oder Aceton schlecht löslich ist. Auch eine Amorphisierung des Wirkstoffes über die Schmelzmethode ist wegen des hohen Wirkstoff-Schmelzpunktes (ca. 230°C) ungünstig, da ein unerwünscht hoher Anteil von Abbaukomponenten während der Herstellung entsteht.

Weiterhin ist ein Verfahren zur Hydrophilisierung von hydrophoben Wirkstoffen am Beispiel von Hexobarbital und Phenytoin beschrieben worden (Lerk, Lagas, Fell, Nauta, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 67, No. 7, July 1978, 935 – 939: "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic

Drugs on Release Rate from Capsules“; Lerk, Lagas, Lie-A-Huen, Broersma, Zuurman, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 68, No. 5, May 1979, 634-638: “In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules“). Die Wirkstoffteilchen werden hierbei in einem Mischer unter weitgehender Vermeidung eines Agglomerationsschrittes mit einer Methyl- bzw. Hydroxyethylcellulose-Lösung vermischt und dann getrocknet. Der so erhaltene Wirkstoff wird anschließend ohne weitere Behandlung in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass eine spezielle Behandlung der Oberfläche des Wirkstoffes (I) im Rahmen der Feuchtgranulation ein verbessertes Absorptionsverhalten bewirkt. Die Verwendung des Wirkstoffes (I) in hydrophilisierter Form bei der Herstellung von festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit der so erhaltenen Formulierung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid in hydrophilisierter Form, wobei

- (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
  - (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
- Die Feuchtgranulation im Verfahrensschritt (a) kann in einem Mischer (= Mischergranulation) oder in einer Wirbelschicht (= Wirbelschichtgranulation) erfolgen, bevorzugt ist die Wirbelschichtgranulation.

Bei der Feuchtgranulation kann der Wirkstoff (I) entweder als Feststoff in der Vormischung (Vorlage) vorgelegt werden oder er wird in der Granulierflüssigkeit suspendiert. Bevorzugt wird der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen (Suspensionsverfahren).

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der kristalline Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt. Der Wirkstoff (I) besitzt dabei vorzugsweise eine

mittlere Partikelgröße  $X_{50}$  kleiner 10  $\mu\text{m}$ , insbesondere zwischen 1 und 8  $\mu\text{m}$  sowie  $X_{90}$  (90 %-Anteil) kleiner 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 15  $\mu\text{m}$ .

Die erfindungsgemäß verwendete Granulierflüssigkeit enthält ein Lösungsmittel, ein hydrophiles Bindemittel und gegebenenfalls ein Netzmittel. Das hydrophile Bindemittel ist dabei in der  
5 Granulierflüssigkeit dispergiert oder vorzugsweise darin gelöst.

Als Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit können organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol oder Aceton, oder Wasser oder Gemische davon verwendet werden. Bevorzugt wird Wasser als Lösungsmittel verwendet.

Als hydrophile Bindemittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete hydrophile  
10 Zusatzstoffe eingesetzt, vorzugsweise solche, die sich im Lösungsmittel der Granulierflüssigkeit lösen.

Vorzugsweise werden dabei hydrophile Polymere wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Carboxymethylcellulose (Natrium- und Calciumsalze), Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), L-  
15 HPC (niedrigsubstituierte HPC), Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polymere der Acrylsäure und deren Salze, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Gelatine, Guargummi, partiell hydrolysierte Stärke, Alginate oder Xanthan eingesetzt. Besonders bevorzugt wird HPMC als hydrophiles Bindemittel eingesetzt.

Das hydrophile Bindemittel kann dabei in einer Konzentration von 1 bis 15 % (bezogen auf die  
20 Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 1 bis 8 % enthalten sein.

Als gegebenenfalls vorhandene Netzmittel der Granulierflüssigkeit werden pharmazeutisch geeignete Netzmittel (Tenside) eingesetzt. Beispielsweise seien genannt:

Natriumsalze von Fettalkoholsulfaten wie Natriumlaurylsulfat, Sulfosuccinate wie Natriumdioctylsulfosuccinat, partielle Fettsäureester mehrwertiger Alkohole wie Glycerinmonostearat, partielle Fettsäureester des Sorbitans wie Sorbitanmonolaurat, partielle Fettsäureester des Polyhydroxyethylensorbitans wie Polyethylenglycol-Sorbitan-monolaurat, -monostearat oder -monooleat, Polyhydroxyethylen-Fettalkoholether, Polyhydroxyethylen-Fettsäureester, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymere (Pluronic®) oder ethoxylierte Triglyceride. Bevorzugt wird Natriumlaurylsulfat  
25 als Netzmittel eingesetzt.  
30

Das Netzmittel wird bei Bedarf in einer Konzentration von 0.1 bis 5 % (bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung), vorzugsweise von 0.1 bis 2 % eingesetzt.

In der Vormischung (Vorlage) der Feuchtgranulation sind weitere pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe enthalten. Beispielsweise seien genannt:

- 5     •     Füllstoffe und Trockenbindemittel wie Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, ver-  
kieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesium-  
trisilikat, Mannitol, Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose (wasserfrei oder als Hydrat,  
beispielsweise Monohydrat), Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder  
Maltodextrine
- 10    •     Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte  
Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC  
(niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumgly-  
kolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke  
oder Kartoffelstärke
- 15    Im Fall von Tablettenformulierungen mit modifizierter (verzögerter) Wirkstofffreisetzung können  
statt der Zerfallsförderer (Sprengmittel) Stoffe enthalten sein, die die Freisetzungsrates bein-  
flussen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose,  
Methylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Galaktomannan, Xanthan, Glyceride,  
Wachse, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethyl-  
20    acrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern,  
Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacryl-  
säuremethylester-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate.

Das im Verfahrensschritt (a) erhaltene Granulat wird anschließend im Verfahrensschritt (b) in die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung überführt.

- 25    Der Verfahrensschritt (b) umfasst beispielsweise Tablettieren, Abfüllen in Kapseln, vorzugsweise  
Hartgelatinekapseln, oder Abfüllen als Sachets, jeweils nach üblichen, dem Fachmann geläufigen  
Methoden, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe.

Als pharmazeutisch geeignete Zusatzstoffe seien beispielsweise genannt:

- 30    •     Schmier-, Gleit-, Fließregulierungsmittel wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat,  
Calciumstearat, Natriumstearyl fumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole,

Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat

- Zerfallsförderer (Sprengmittel) wie Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, partiell hydro-
- 5                   lisierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.

- 10   Die erfindungsgemäße feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung umfasst beispielhaft und vorzugsweise Granulate, mit Granulat gefüllte Hartgelatine kapseln oder Sachets sowie den Wirkstoff (I) schnell oder modifiziert (verzögert) freisetzen-  
Tabletten. Bevorzugt sind Tabletten, insbesondere den Wirkstoff (I) schnell freisetzen-  
15   Tabletten, insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle), wie im experimentellen Teil in Kapitel 5.2.2. beschrieben, einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

- Der Wirkstoff (I) kann in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 60 %, vorzugsweise in einer Konzentration von 1 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung, vorliegen. Hierbei beträgt die Dosis des Wirkstoffes (I)
- 20   vorzugsweise 1 bis 100 mg.

- Gegebenenfalls werden die erfindungsgemäßen Granulate oder Tabletten in einem weiteren Schritt unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen lackiert. Die Lackierung erfolgt unter Zusatz von üblichen, dem Fachmann geläufigen Lackier- und Filmbildemitteln wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere (beispielsweise Kollidon® VA64, BASF), Schellack, Acryl- und/oder Methacrylsäureester-Copolymerisate mit Trimethylammoniummethacrylat, Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, Polymerisate von Methacrylsäure oder Methacrylsäureestern, Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure-Acrylsäuremethylester-Copolymerisate, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerintriacetat, Triethylcitrat und/oder Farbzusätzen/Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid, Eisenoxide, Indigotin oder geeigneter Farblacke.
- 25
- 30

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aorto-koronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

**Experimenteller Teil****1. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Wirbelschichtgranulationsverfahren****1.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)**

5	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35.0 mg
	Laktose Monohydrat	22.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
10	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
	Polyethylenglykol 3.350	0.5 mg
	Titandioxid	<u>0.5 mg</u>
15		87.5 mg

**1.2 Herstellung**

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert ist.

## **2. Tablettenherstellung mit Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form / Schnellmischergranulationsverfahren**

### **2.1 Tablettenzusammensetzung (in mg/Tablette)**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	5.0 mg
5	Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
	Laktose Monohydrat	33.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	2.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
10	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.5 mg
	Polyethylenglykol 400	0.5 mg
	Eisenoxid gelb	0.1 mg
	Titandioxid	<u>0.4 mg</u>
15		87.5 mg

### **2.2 Herstellung**

In einem Schnellmischer werden die Einsatzstoffe mikrokristalline Cellulose, Laktose Monohydrat und Croscarmellose gemischt (Granulatvorlage). Hydroxypropylmethylcellulose (3 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit der Granulatvorlage zugegeben und mit Hilfe des schnell rotierenden Rührwerkes gleichmäßig mit der Granulatvorlage vermischt. Nach erfolgter Durchmischung wird das feuchte Granulat gesiebt (4 mm Maschenweite) und in der Wirbelschicht getrocknet. Nach Siebung des getrockneten Granulates (0.8 mm Maschenweite) wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 – 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid und Eisenoxid gelb, wobei die Pigmente zuvor in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropyl-methylcellulose (15 cp) und Polyethylenglykol suspendiert werden.



### 3. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung als Sachets

#### 3.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Sachet)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	50.0 mg
5	Mannitol	662.0 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol <sup>®</sup> , FMC)	15.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	15.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	1.0 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil <sup>®</sup> 200, Degussa)	2.0 mg
10	Erdbeearoma, sprühgetrocknet	<u>5.0 mg</u>
		750.0 mg

#### 3.2 Herstellung

- Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus Mannitol und Croscarmellose aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates werden hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil<sup>®</sup>) und Erdbeearoma zugegeben und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird zu jeweils 750 mg mit Hilfe einer Sachetabfüllmaschine in Sachetbeutel abgefüllt.

### 20 4. Herstellung von Granulaten enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form und Abfüllung in Hartgelatine kapseln

#### 4.1 Granulatzusammensetzung (in mg/Kapsel)

	Wirkstoff (I), mikronisiert	20.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	30.0 mg
25	Laktose Monohydrat	79.5 mg
	Maisstärke	25.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	4.5 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil <sup>®</sup> 200, Degussa)	<u>0.5 mg</u>
30		160.0 mg

## 4.2 Herstellung

Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp) und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, Laktose Monohydrat und Maisstärke aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) zugegeben und gemischt. Die erhaltene Mischung wird zu jeweils 160 mg in Hartgelatine kapseln der Kapselgröße 2 abgefüllt.

## 5. Vergleich von Tabletten mit / ohne hydrophilisiertem Wirkstoff (I)

### 10 5.1 Tablettenzusammensetzung, -herstellung

Um die Tabletteneigenschaften und die verbesserte Bioverfügbarkeit von Formulierungen mit hydrophilisiertem Wirkstoff (I) zu untersuchen, werden unlackierte Tabletten mit 10 mg Wirkstoffgehalt (I) folgender Zusammensetzung hergestellt (in mg/Tablette):

	Wirkstoff (I), mikronisiert	10.0 mg
15	Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
	Laktose Monohydrat	27.9 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
20	Magnesiumstearat	<u>0.6 mg</u>
		85.0 mg

Tablette A: hergestellt durch Direkttablettierung ohne Granulation

Tablette B: hergestellt durch das unter 1.2 beschriebene Wirbelschicht-granulations-/Suspensionsverfahren

25 Die Mischung für Tablette A und das Granulat für Tablette B werden jeweils zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Bruchfestigkeit von ca. 70 – 80 N gepresst.

### 5.2 Tabletteneigenschaften

#### 5.2.1 Zerfallszeit in Wasser (USP-Zerfallstester, Erweka):

	Tablette A:	ca. 1.5 Minuten
30	Tablette B:	ca. 6.5 Minuten

### 5.2.2 in-vitro Freisetzung

In der folgenden Tabelle 1 sind die freigesetzten Wirkstoffmengen bezogen auf den deklarierten Gesamtgehalt der Tabletten wiedergegeben:

*Tabelle 1: in-vitro Freisetzung*

	15 min	30 min	45 min	60 min
Tablette A	87 %	92 %	93 %	94 %
Tablette B	94 %	95 %	96 %	96 %

5

(USP-Paddle, 900 ml Acetat-Puffer pH 4.5 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, 75 UpM)

### 5.2.3 Bioverfügbarkeit

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden drei Hunden jeweils drei Tabletten A bzw. drei Tabletten B cross-over appliziert. In der folgenden Tabelle 2 sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter nach oraler Gabe von 3 mg Wirkstoff (I) / kg aufgelistet:

10

**Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Wirkstoff (I)**

		Tier			Mean	S.D.	Mean	S.D.
		1	2	3	geom.	geom.	arithm.	arithm.
<b>Tablette A</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/L]	0,464	0,770	1,11	0,735	1,55	0,782	0,325
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
<b>Tablette B</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/L]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/L]	0,938	1,01	1,24	1,06	1,16	1,06	0,159
C <sub>max</sub>	[mg/L]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C <sub>max, norm</sub>	[kg/L]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382

- Ergebnis: Trotz langsameren Zerfalls (siehe 5.2.1) und sehr ähnlicher in-vitro Freisetzung (siehe 5.2.2) von Tablette B im Vergleich zu Tablette A besitzt Tablette B deutliche Vorteile bei der
- 5 Absorption und damit eine um ca. 35 % gesteigerte Bioverfügbarkeit. Gleichzeitig ist eine deutliche Abnahme der Variabilität festzustellen. Der einzige Unterschied zwischen Tablette A und Tablette B ist die Hydrophilisierung des Wirkstoffes (I) bei Tablette B mit Hilfe des Suspensionsverfahrens im Rahmen der Feuchtgranulierung .

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung einer festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form, dadurch gekennzeichnet, dass
  - (a) zunächst ein den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthaltendes Granulat durch Feuchtgranulation hergestellt wird
  - (b) und das Granulat dann, gegebenenfalls unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Zusatzstoffe, in die pharmazeutische Zusammensetzung überführt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Feuchtgranulationsmethode die Wirbelschichtgranulation verwendet wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in kristalliner Form eingesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in mikronisierter Form eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in der Granulierflüssigkeit suspendiert in die Feuchtgranulation eingetragen wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung eine den Wirkstoff (I) schnell freisetzende Tablette ist.
7. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt durch das Verfahren gemäß Anspruch 1.
8. Feste, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner Form.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, enthaltend den Wirkstoff (I) in mikronisierter Form.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration von 1 bis 60 % bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung vorliegt.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, enthaltend Natriumlaurylsulfat als Netzmittel.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, enthaltend Natriumlaurylsulfat in einer Konzentration von 0.1 bis 5 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophiles Bindemittel.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 14, enthaltend Hydroxypropylmethylcellulose in einer Konzentration von 1 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 15 in Form einer Tablette.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 in Form einer schnell freisetzen- den Tablette.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette mit einem Lack überzogen ist.
19. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
20. Verwendung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) in hydrophilisierter Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
21. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 18.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012897

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61K9/20 A61K31/5377 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application page 47, line 28 - page 48, line 20 example 44	1-21
A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PERZBORN, ELISABETH; KALBE, JOCHEN; LEDWOCH,) 1 May 2003 (2003-05-01) claim 2	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2006

Date of mailing of the international search report

02/02/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGELKRAUT, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2004/012897

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 19-21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2004/012897

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	AT 289605 T	15-03-2005
			AU 775126 B2	15-07-2004
			AU 2841401 A	09-07-2001
			AU 2004218729 A1	04-11-2004
			BG 106825 A	28-02-2003
			BR 0017050 A	05-11-2002
			CA 2396561 A1	05-07-2001
			CN 1434822 A	06-08-2003
			CZ 20022202 A3	13-11-2002
			DE 19962924 A1	05-07-2001
			EE 200200341 A	15-10-2003
			EP 1261606 A1	04-12-2002
			ES 2237497 T3	01-08-2005
			HR 20020617 A2	31-12-2004
			HU 0203902 A2	28-03-2003
			JP 2003519141 T	17-06-2003
			JP 2005068164 A	17-03-2005
			MA 25646 A1	31-12-2002
			MX PA02006241 A	28-01-2003
			NO 20023043 A	14-08-2002
			NZ 519730 A	25-02-2005
			PL 355665 A1	04-05-2004
			PT 1261606 T	29-07-2005
			SK 9082002 A3	01-04-2003
			TR 200201636 T2	21-10-2002
			TR 200401314 T2	23-08-2004
			UA 73339 C2	15-10-2002
			US 2003153610 A1	14-08-2003
			ZA 200204188 A	27-05-2003
WO 03035133	A	01-05-2003	BR 0213481 A	03-11-2004
			CA 2464290 A1	01-05-2003
			CN 1575189 A	02-02-2005
			DE 10152460 A1	08-05-2003
			EE 200400080 A	16-08-2004
			EP 1439869 A1	28-07-2004
			HR 20040456 A2	30-06-2005
			HU 0401760 A2	28-12-2004
			JP 2005506151 T	03-03-2005
			MA 26341 A1	01-10-2004
			MX PA04003755 A	23-07-2004
			NO 20041984 A	13-05-2004
			NZ 532443 A	25-11-2005
			US 2005064006 A1	24-03-2005
			ZA 200402989 A	20-04-2005

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012897

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A61K9/20 A61K31/5377 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------	--	--------------------

A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 47, Zeile 28 - Seite 48, Zeile 20 Beispiel 44	1-21
---	---	------

A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PERZBORN, ELISABETH; KALBE, JOCHEN; LEDWOCH,) 1. Mai 2003 (2003-05-01) Anspruch 2	1-21
---	--	------

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* & \* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Januar 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

VON EGGEKRAUT, S

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 19-21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012897

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001	AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
WO 03035133	A	01-05-2003	BR 0213481 A 03-11-2004
			CA 2464290 A1 01-05-2003
			CN 1575189 A 02-02-2005
			DE 10152460 A1 08-05-2003
			EE 200400080 A 16-08-2004
			EP 1439869 A1 28-07-2004
			HR 20040456 A2 30-06-2005
			HU 0401760 A2 28-12-2004
			JP 2005506151 T 03-03-2005
			MA 26341 A1 01-10-2004
			MX PA04003755 A 23-07-2004
			NO 20041984 A 13-05-2004
			NZ 532443 A 25-11-2005
			US 2005064006 A1 24-03-2005
			ZA 200402989 A 20-04-2005